

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES ERBENTUM
Internationaler Bund



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ :	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/01011
A61F 2/30, A61L 27/00	A1
	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. Juli 1986 (03.07.86)

(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP85/007111
(22) Internationales Anmeldedatum:	16. Dezember 1985 (16.12.85)
(31) Prioritätsaktenzeichen:	P 34 45 711.9
(32) Prioritätsdatum:	14. Dezember 1984 (14.12.84)
(33) Prioritätsland:	DE

(71) (72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE]; Gabriel-Maxstr. 3, D-8000 München 90 (DE).
(74) Anwalt: VOSSIUS VOSSIUS TAUCHNER HEUNE-MANN RAUH; Siebertstr. 4, P.O. Box 86 07 67, D-8000 München 46 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

(54) Title: BONE REPLACEMENT MATERIAL AND UTILIZATION THEREOF

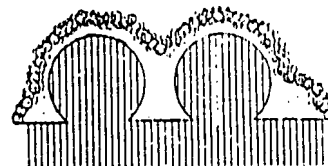
(54) Übersetzung: KNOCHENERSATZWERKSTOFF UND SEINE VERWENDUNG

(57) Abstract

A bone replacement material comprises a tridimensional supporting structure comprised of elementary bodies which are interconnected and which define intermediate spaces a coating mass comprised of filling bodies based on calcium compounds, as well as a binder (matrix). The binder and the filling bodies are resorbable, the filling bodies consisting of extremely porous spherical particles having a diameter comprised between 15 and 50 µm and a porous volume comprised between 50 and 80% to which fibre material may be partially mixed. The bone replacement material is appropriate to produce coating layers of prosthesis which become anchoring parts for said prosthesis. It may also be used to fabricate a complete implant.

(57) Zusammenfassung

Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern und einer Beschichtungsmasse aus Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen sowie einem Bindemittel (Matrix). Das Bindemittel und die Füllkörper sind resorbierbar und die Füllkörper bestehen aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 µm und einem Porenvolumen von 50 bis 80 %, dem zum Teil Fasermaterial beigegeben sein kann. Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung eignet sich zur Herstellung von Überzügen für Prothesen, wobei er für diese zu einem Verankerungsteil wird. Er kann auch selbst als Voll-Implantat verwendet werden.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale
Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.

AT Österreich	FR Frankreich	ML Mali
AU Australien	GA Gabun	MR Marokko
BE Belgien	GR Griechenland	NL Niederlande
BG Bulgarien	HU Ungarn	NO Norwegen
BR Brasilien	IT Italien	RO Rumänien
CF Zentrale Afrikanische Republika	JP Japan	SD Sudan
CG Kongo	KR Republik Korea	SE Schweden
CH Schweiz	LI Liechtenstein	SN Senegal
CM Kamerun	LK Sri Lanka	SU Sowjet Union
DE Deutschland, Bundesrepublik	LU Luxemburg	TD Tschad
DK Dänemark	MC Monaco	TG Togo
FI Finnland	MG Madagaskar	US Vereinigte Staaten von Amerika

- 2 -

"Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung"

Die Erfindung betrifft einen Knochenersatzwerkstoff und seine Verwendung.

Es wurde seit jeher versucht, Knochendefekte nach Knochenverletzungen oder chirurgischen Ausräumungen wieder aufzufüllen, da es eine Erfahrungstatsache darstellte, daß Knochen zu seiner Regeneration lange Zeit benötigt und daß erst nach vollständiger Heilung des Knochens die Funktion einer Extremität wiederhergestellt ist. Große Knochendefekte können jedoch kaum noch so verheilen, daß die ursprüngliche Funktion wiedererlangt werden kann, weswegen seit alters her versucht wurde, Knochenersatzwerkstoffe, sei es durch Transplantate oder durch Implantate, zu verwenden.

Leider war die Suche nach den Materialien, die sich hierfür eignen, noch wenig effektiv. Bei Verwendung autologen Materials, d.h. von Knochentransplantaten desselben Patienten, ist man in der Masse beschränkt, da als Knochenspender nur bestimmte Bereiche des Bewegungsapparates zur Verfügung stehen. Homologes Material hatte bislang die Schranken der Immunreaktion, welche bis zum heutigen Tage nicht

bewältigt werden konnten. Aufbereitetes homologes und heterologes Knochenmaterial kann zwar in beschränktem Maße für den Knochenersatz verwandt werden, wird aber, wie experimentell nachgewiesen werden konnte, vom Körper nicht voll akzeptiert und auch nicht vollständig eingebaut.

Man war daher bestrebt, durch weitere Behandlung von tierischen Knochen ein Material zu entwickeln, das in der Lage war, als Knochenersatzwerkstoff Defekthöhlen auszufüllen und diese Defekte von der Masse aus zu überbrücken. Bei all diesen Versuchen ging man davon aus, daß möglichst die Struktur der Knochenwabe erhalten werden sollte.

Alle Verfahren und alle im Handel befindlichen Präparate, mit Ausnahme der heterologen Knochenspäne, den sog. "Cialitspänen" oder auch "Kieler Knochenspänen", bereiten tierischen Knochen oder auch andere Kollagene von Tieren in der Weise auf, daß sie entmineralisiert und durch verschiedene chemische Verfahren ihrer Antigenität beraubt werden. Die so erhaltenen Kollagene werden zwar vom Körper eingebaut und sind auch resorbierbar, eignen sich jedoch weder für die Aufnahme von biomechanischen Kräften, noch dienen sie als stabiles Stützgerüst.

Aus diesem Grunde wurde immer wieder versucht, Werkstoffe zu schaffen, die die Eigenschaften der Knochensubstanz haben, nämlich Stützfunktion zu übernehmen und resorbierbar zu sein. In erster Linie wurden hierfür verschiedene gesinterte Tricalciumphosphate oder Apatite verwandt. Es wurde auch versucht, durch Strukturierung einer Implantatoberfläche das Einheilen von z.B. Gelenkendothesen zu erleichtern. Das Einheilen dieser Prothesen ist vergleichbar mit dem Knocheneinwuchs in Knochenersatzimplantatwerkstoffe, weswegen an die Beschichtung einer Prothese, ihre Struktur und Oberflächenbeschaffenheit, ähnliche Anforderungen gestellt werden. Das Problem des Knocheneinwuchses und der Knochendefektheilung konnte jedoch bislang nicht befriedigend gelöst werden. Werkstoffe zum Knochenersatz auf der Basis strukturierter Kollagene, wie in der DE-OS 28 54 490 vorgeschlagen, zeigen keine ausreichend knochenbildende Wirkung.

Zum einen geben sie die Struktur vor, die der Knochen einnehmen sollte, nämlich Balkenstruktur, was lediglich durch äußere und innere Anlagerung verstärkte und verdickte Knochenbälkchen ergibt, aber keine normale Knochenarchitektur zuläßt. Zum anderen haben diese Werkstoffe aufgrund der Demineralisierung keine mechanische Festigkeit mehr, was die fehlende Knocheninduktion erklärt und eine Stützfunktion ausschließt. Gesinterte Werkstoffe dagegen sind kaum innerhalb nützlicher Zeit resorbierbar.

Die Probleme beim Gelenkersatz entsprechen denen des Knochenersatzes mit der Ergänzung durch die Tatsache, daß die Grenzzone einer Prothese noch wesentlich stärker beansprucht wird als das Interface zu einem Knochenersatzwerkstoff. Prothesen, d.h. künstliche Gelenke, werden in der Regel mit einem Stift oder Schaft (Verankerungsteil) im Knochen verankert oder diesem aufgesetzt (vgl. Journal of Bone and Joint Surgery, Bd. 21 (1939), Seite 269 - 292).

Sehr weit verbreitet ist die Methode, z.B. ein Hüftgelenk dadurch zu ersetzen, daß ein metallischer Vollschaft in die Knochenmarkshöhle versenkt und dort mit einem Zweikomponenten-Kunststoff ("Knochenzement") verankert wird (J. Bone Joint Surg., Bd. 42 B (1960), Seite 28 - 30). Die Verträglichkeit und biomechanische Festigkeit der bekannten Knochenzemente ist jedoch unbefriedigend.

In der Regel wird es bei diesen Vorgängen notwendig, die Oberfläche des Prothesenschaftes zu vergrößern, z.B. durch wellen- oder sägezahnartige Oberflächen-gestaltungen; vgl. DE-PS 837 291. Aus der DE-OS 2 127 343 ist eine poröse Metallbeschichtung bekannt,

die mit dem Basiskörper desselben Metalles fest verbunden ist, und die die Oberfläche vergrößern und den Knocheneinwuchs ermöglichen soll. Bei den bekannten Beschichtungen erfolgt ein Einwuchs des Knochens nur unter bestimmten Bedingungen. Es gelingt nicht, reproduzierbare, auf alle Patienten übertragbare Ergebnisse mit derartigen Prothesenoberflächen zu erreichen. Für die Sicherung des Knochen Einwuchses und die prognostisch erfassbare Verankerung sind somit noch andere Faktoren verantwortlich.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß es im wesentlichen zwei Faktoren gibt, die zum einen den gewünschten Knocheneinwuchs induzieren und zum anderen die Morphologie einer tragenden oder nicht tragenden Knochenstruktur und die damit zusammenhängende Möglichkeit, auftretende Belastungen störungsfrei aufzunehmen, bestimmen können. Es ist dies einerseits die Morphologie der Oberflächenstruktur im Verankerungsteil und andererseits die chemische Zusammensetzung (Chemismus) seiner Oberfläche.

Bei Prüfung der Frage, inwieweit die einzelne knochenbildende Zelle, der Osteoblast, bzw. der Zellverband, das Osteoblastenzell, durch verschiedene morphologische oder chemisch sich unterscheidende Strukturen oder Stoffe zur Knochenbildung bzw. zum Aufbau bestimmter Knochenbälkchen induziert werden können, hat es sich gezeigt, daß bezüglich der knochenbildenden Zelle eine bestimmte morphologische Struktur im Verankerungsteil die Knochenbildung stark induziert, während es im Hinblick auf den Zellverband eine andere bestimmte morphologische Struktur ist, die die verstärkte Bildung eines tragenden Knochenbälkchens führt. Andererseits muß man die im Hinblick auf die zur Erzielung optimaler statischer Ergebnisse notwendigen bestimmten Ausgestaltungen (Topographie) der Implantatverankerung bei der Gesamtkonstruktion berücksichtigen, wobei man die gesamte Beanspruchung und den Bewegungsablauf eines Gelenkes im Hinblick auf ein Prothesendesign, das für die Krafteinleitung entscheidend ist, ebenfalls zu berücksichtigen hat.

Ausgehend von den vorstehenden, der Erfindung zugrundeliegenden Befunden und Erkenntnissen über die Knocheninduktion und Morphologie als Kriterien der Formgebung lassen sich vier Dimensionen für die Strukturierung des Knochenersatzwerkstoffes definieren, die nachstehend als Struktur I. - IV. Ordnung bezeichnet werden. Die Struktur I. Ordnung entspricht nach dieser Definition dem äußeren Implantatdesign, z.B. auch der Ausgestaltung des Verankerungsteils einer Prothese. Die Struktur II. Ordnung stellt bereits eine Gestaltung der Oberfläche (Topographie) dar. Beispielsweise werden mit Struktur II. Ordnung besondere Oberflächengestaltungen, wie eine wellenartige Oberflächengestaltung oder sägezahnartige oder treppenartige Gestaltung des Prothesenschaftes bezeichnet. Diese Oberflächenstrukturierungen gemäß einer Struktur II. sollen den Vorgang der mechanischen Verankerung unterstützen und die Verankerungsfläche im Hinblick auf ihre Beanspruchung differenzieren. Die Struktur III. Ordnung stellt nach der vorliegenden Definition bereits die Mikrostruktur der Oberflächen dar. Sie umfaßt beispielsweise Oberflächenausgestaltungen, z.B. kleine Kugeln bis in den mm-Bereich.

Schließlich wird als Struktur IV. Ordnung die Ultrastruktur mit einer Größenordnung von etwa 20 µm bezeichnet.

Aus der DE-OS 27 30 004 ist ein Verankerungsteil für Knochenendoprothesen, insbesondere Prothesenzapfen bekannt, dessen Ober-

fläche eine Vielzahl von einstückig mit einem Basiskörper verbundenen, voneinander durch Zwischenräume getrennten Vorsprüngen aufweist, der dadurch gekennzeichnet ist, daß der zwei benachbarte Vorsprünge trennende Zwischenraum mindestens eine Engstelle aufweist, die sich in einem Niveau zwischen der Oberfläche und den höchsten Punkten der Vorsprünge befindet.

Dieses bekannte Verankerungsteil weist also ein Design der Prothese (Struktur I. Ordnung) bis zu einer Mikrostruktur (Struktur III. Ordnung) auf, die durch die Vorsprünge auf der Oberfläche definiert ist. Die Verankerungsteile aus der DE-OS 27 30 004 sollten infolge dieser Vorsprünge eine bessere Vernetzung des Knochengewebes in den Zwischenräumen zwischen den Vorsprüngen und somit eine widerstandsfähige Verankerung des Knochengewebes, vorzugsweise ohne Bindemittel, bewirken.

Die Oberflächengestaltung dieses bekannten Verankerungsteils weist jedoch den Nachteil auf, daß sie morphologisch nicht optimal strukturiert ist und keine formgebenden Elemente für die Knochenbildung der Zelle und für die tragende Knochenschale vorgegeben sind. Dazu kommt, daß die Oberflächenstrukturen nicht, auch nicht zum Teil, resorbierbar sind. Die Haftung der Knochenzellen am Basiskörper ist deshalb nicht so gut wie bei resorbierbaren Oberflächen. Weiterhin ist die bioaktive und die chemotaktische Wirkung (Knocheninduktion) bei nicht resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen nicht in dem Maße gegeben, wie bei resorbierbaren Oberflächenbeschichtungen, zumal, wenn ihnen noch Wirkstoffe zugesetzt sind. Schließlich kann die Mikrostruktur der Oberfläche des aus der DE-OS 27 30 004 bekannten Verankerungsteils keine Zusätze, wie Hämostyptika, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gefäßwirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone aufnehmen.

Der größte Nachteil ist jedoch darin zu sehen, daß die Oberflächenstruktur die Ausbildung durchgehender und tragender Gewölbekonstruktionen des Knochens nicht ermöglicht.

In der DE-OS 26 20 907 ist eine Prothesenschaftbeschichtung aus resorbierbaren keramischen

Werkstoffen auf der Basis von Calciumphosphaten und nicht resorbierbaren Kunststoffen beschrieben. Bei der Resorption des Kunststoffs soll ein durchgängig poröses Gefüge aus Kunststoff entstehen, auf dessen inneren Porenoberflächen bioaktivierende Reste der Keramik zurückbleiben.

Eine nicht resorbierbare Kunststoffmatrix hat jedoch den Nachteil, daß der Kunststoff durch die im Interface auftretenden Scherkräfte zerrieben wird und das Abriebmaterial nicht resorbiert werden kann, was zu Entzündungen führt und die Lockerung der Prothese zur Folge haben kann. Ein weiterer wesentlicher Nachteil der Beschichtung gemäß DE-OS 26 20 907 liegt darin, daß sich die als resorbierbar bezeichneten Keramikpartikel mit dem nicht resorbierbaren Kunststoff vollsaugen, was zu einer weiteren Verringerung der Resorbierbarkeit der gesamten Beschichtung führt. Deshalb kann der die Prothesenverankerung umgebende Knochen nicht ausreichend tief und schnell an den Basiskörper (Stütze) heranwachsen, was einen Festigkeitsverlust zur Folge hat.

Aus der US-PS 3 855 638 ist eine Oberflächenstrukturierung des Verankerungsteiles einer Schaftprothese bekannt.

Auf einem Metallsubstrat ist eine 100 - 1000 µm dicke poröse Beschichtung aus demselben Metall aufgebracht, die aus im wesentlichen kugelförmigen Metallteilchen mit einer Größe von etwa 50 bis 150 µm besteht, zwischen denen Poren mit einer Größe von 20 bis 200 µm verteilt sind. Die Größenordnung und Verteilung der kugelförmigen Formelemente gemäß der US-PS 3 855 638 wie auch die der US-PS 4 206 516 ist jedoch wenig wirkungsvoll.

Das formgebende Element für die knochenbildende Zelle liegt unter 50 µm, vorzugsweise bei einer Größe von 15 - 30 µm, und das formgebende Element der tragenden Knochenbälkchen liegt bei 500 - 1000 µm. Mit der Größenverteilung der nicht resorbierbaren Formelemente der Beschichtung gemäß den beiden US-PSen ist es nicht möglich, schnelle und langfristig haltende knöcherne Verankerungen zu erzeugen. Die Zwischenräume ermöglichen zwar, wie dort aufgeführt,

das Einwachsen von Faserstrukturen, auch von Geflechtknöchen, nicht jedoch das Einwachsen und vor allem Durchwachsen von tragenden reifen Knochenstrukturen, für die größere Zwischenräume benötigt werden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Knochenersatzwerkstoff zu schaffen, der sich zur Beschichtung bzw. Oberflächenstrukturierung von Knochenimplantaten sowie auch als geformtes Vollimplantat eignet, das von tragenden Knochenstrukturen rasch und tief durchwachsen wird und deshalb stabile und beanspruchbare Implantate ergibt.

Diese Aufgabe wird auf Grund des überraschenden Befundes gelöst, daß Schichtungen von Elementarkörpern, welche in netzartigem Verbund stehen und in ihrem Hohlraumssystem nahezu morphologisch ideale Zwischenräume belassen, die mit einer Beschichtungsmasse ausgefüllt sind, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel besteht, einen Knochenneinwuchs induzieren und zur Ausbildung eines tragenden Knochengewölbes führen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern oder Formelementen und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht, sowie Vollprothesen, Verankerungsstelle für Gelenkprothesen, Überzüge für Knochen- oder Gelenkimplantate, Knochendübel und Markhöhlenverschlüsse und ~~Knochen~~ Knochen aus derartigen Knochenersatzwerkstoff.

Der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung weist sowohl eine charakteristische Struktur III., als auch eine solche IV. Ordnung auf. Deshalb wird nicht nur in den Grenzflächen ein Knochenneinwuchs bewirkt, sondern auch die Ausbildung einer tragenden knöchernen Struktur ermöglicht, da die einwachsenden Knochenbälkchen zu Bogenbögen zusammenwachsen können.

Die Erfindung wird nachstehend mit Bezug auf die Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 zwei Kugeln der Struktur IV. Ordnung, die die Basis eines Osteoblasten bilden,

Fig. 2 schematisch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung mit einer kugelförmigen Oberflächenstrukturierung IV. Ordnung und angeordneten Knochenneubau,

Fig. 3 schematisch zwei kugelförmige Elementarkörper mit einer Beschichtungsmasse mit kugelförmigen Füllkörpern und faserverstärkter Matrix,

Fig. 4 eine Ansicht entsprechend Fig. 3 mit strumpfförmigen, durch die Matrix imprägnierten Füllkörpern,

Fig. 5 eine Ansicht entsprechend Fig. 4 mit kugelfettentförmigen Füllkörpern,

Fig. 6 einen Knochenröhrchen und einen Markhöhlenverschluss aus dem erfindungs- und 7 gemäßen Knochenersatzwerkstoff, und

Fig. 8 bis 10 weitere Ausführungs- und Verwendungsbeispiele des Werkstoffes.

Zunächst wird die Ausbildung der Struktur III. Ordnung im erfindungs- gemäßen Knochenersatzwerkstoff erläutert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Probenkörper, die ausschließlich aus Schichtungen von Elementarkörpern bestimmter Gestalt und Größe bestehen, vollständig vom Knochen durchwachsen werden und daß diese Knochenstruktur im Schnittbild kaum von der physiologischen Spongiosaarchitektur unterschieden werden kann.

Es hat sich gezeigt, daß insbesondere geschichtete Kugelnetze einer Größe zwischen 200 und 3000 µm interkorporale Zwischenräume zwischen sich ergeben, deren Auffüllung mit Knochen nicht nur sehr viel schneller erfolgt als bei jeder anderen Beschichtung, sondern darüberhinaus auch eine nahezu physiologische und tragfähige Struktur III. Ordnung (Balkchenarchitektur) ergibt. Die auf diese Weise erreichte Oberflächenvergrößerung führt zu einer riesigen tragenden und kraftaufnehmenden Oberfläche, welche in idealer Weise zur Resultierenden der einwirkenden Kraft nahezu trajektorial ausgerichtet ist.

Knochenersatzwerkstoff, welcher vollständig aus geschichteten korpusskulären Netzwerken aufgebaut und in seiner Gesamtelastizität an den Knochen angepaßt ist, wird in sehr kurzer Zeit (12 Wochen) vollständig von Knochen durchwachsen und ergibt einen dauerhaften knöchernen Verbund.

Es hat sich gezeigt, daß eine Biegebeanspruchung eines solchen Implantates durch Verteilung über die gesamte Oberfläche abgefangen wird und daß Ermüdungsfrakturen aufgrund der riesigen Oberfläche und der dadurch geringen mechanischen Beanspruchung der Grenzfläche nicht mehr auftreten.

Darüberhinaus hat der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung den großen Vorteil, daß die Masse des Gesamtimplantates erheblich verringert ist und die primäre Kopflastigkeit, die alle im Moment im Handel befindlichen Prothesen auszeichnet und die in Verbindung mit der Zeit zur Auslockerung dieser Prothesen führt, vermeidet.

Aufgrund der vorzugsweise kugelförmigen Struktur der Elementarkörper werden Kantenphänomene und Streßkonzentrationen vermieden, und es kommt zu einer gleichmäßigen Kraftverteilung über die Knochenoberfläche, was darin zum Ausdruck kommt, daß sich reife lamellare Knochenstrukturen mit einer strengen parallelen Anordnung ausbilden.

Im Gegensatz zu einer Vollschaffprothese, welche durch einzelne Kugeln an ihrer Oberfläche strukturiert ist, weisen die geschichteten, netzförmigen Kugelnverbände des Knochenersatzstoffes der Erfindung eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochenbildende Zelle aus, was ebenfalls darin zum Ausdruck kommt, daß selbst die in die Tiefe eingewachsenen Knochenstrukturen noch reife lamellare, d.h. biomechanisch beanspruchbare Knochenstruktur aufweisen.

Zu einem beschleunigten Knocheneinwuchs kommt es insbesondere dann, wenn größere Kugeln mit kleineren Kugeln kombiniert werden. Ein Durchmesserverhältnis von 2:1 bis 3:1 ist besonders günstig. Beispielsweise können Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 µm, im Mittel 500 µm, mit Kugeln mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 µm, im Mittel 1000 µm, vermischt sein. Vorzugsweise weisen die kleineren Kugeln einen Durchmesser von 300 bis 700 µm, besonders bevorzugt 450 - 550 µm, und die größeren Kugeln einen Durchmesser von 800 bis 2000 µm, besonders bevorzugt 900 - 1200 µm auf. Dabei weisen die kleineren Kugeln einerseits und die größeren Kugeln andererseits vorzugsweise alle etwa den gleichen Durchmesser, also z.B. 500 µm und 1000 µm auf. Um die kleineren Kugelelemente kommt es schneller zu einer Knochenanlagerung, während die tragenden Knochengehälte sich um die großen Kugelelemente ausbilden. Dadurch, daß alle Kugeln untereinander in starrer Verbindung oder zumindest in einstellbarer, elastisch verformbarer Verbindung zueinander stehen, kann eine fast natürliche Knochenkonstruktion erreicht werden, die mit den dazwischen sich ausbildenden Gefäß-Markräumen eine dauerhafte Integration des Verankerungsteiles gewährleistet.

Eine relativ starre Verbindung ist dann gegeben, wenn jede Kugel mit mindestens drei benachbarten Kugeln in festem Kontakt steht. Je nach Struktur des Stützgerüsts kann jede Kugel auch mit mehr als drei, beispielsweise vier, sechs oder acht benachbarten Kugeln in festem Kontakt stehen, wodurch sich ein starres Gerüst ergibt.

In der Struktur III. Ordnung werden im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung die Elementarkörper, die vorzugsweise Kugeln sind, durch Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 bis 300 µm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 bis 750 µm zusammengehalten, oder sie bilden dreidimensionale dichteste Packungen.

Die Elementarkörper bestehen vorzugsweise aus Metall, wie Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer ihrer Legierungen oder aus Edelstahl und/oder aus Keramik oder Apatit oder TCP und/oder aus einem Gemisch aus zwei oder mehreren dieser Werkstoffe und/oder aus einem anderen inerten Werkstoff. Die Elementarkörper können vorzugsweise auch aus einem resorbierbaren Stoff bestehen, beispielsweise einem Stoff, aus dem auch die Struktur IV. Ordnung aufgebaut ist, wie einem Polypeptid, einem Polylactat, Polyglykolat oder aus einem ihrer Kokondensate, Gelatine, Kollagen oder aus einer Calciumverbindung als Matrix und vorzugsweise hochporösen Tricalciumphosphat- oder Hydroxylapatitpartikeln oder Partikeln einer verwandten Calciumverbindung als Füllkörper.

Auch wenn die Elementarkörper nicht kugelförmig sind, werden vorzugsweise Elementarkörper mit zwei verschiedenen Größen gemischt, wobei die vorstehenden Durchmesser dann etwa jeweils als mittlere Durchmesser definiert sind.

Die Kugeloberflächen können mikrostrukturiert sein, wobei die Mikrostrukturierung z.B. in Form von Kugeln oder Kugelabschnitten, wie Halbkugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 30 µm ausgebildet ist.

Im Knochenersatzwerkstoff der Erfindung sind die Zwischenräume des Elementarkörperaufbaus der Struktur III. Ordnung und/oder seine Oberfläche mit einer Beschichtungsmasse angefüllt bzw. bedeckt, die die Besonderheit aufweist, daß sie vollständig resorbierbar ist (sowohl Matrix als auch Füllkörper).

Die Mikrostrukturierung der Kugeloberflächen (III. Ordnung) stellt (falls vorhanden) zusammen mit der charakteristischen Beschichtungsmasse die Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung dar.

Diese Beschichtungsmasse (Struktur IV. Ordnung) wird nachstehend im einzelnen erläutert.

In einer Ausführungsform bestehen die Füllkörper aus hochporösen Kugelpartikeln mit einem Durchmesser von 10 bis 200 µm, vorzugsweise 15 bis 50 µm, besonders bevorzugt 15 - 30 µm, optional etwa 20 µm. Diese Kugelpartikel weisen ein Porenvolumen von 25 bis 65%, vorzugsweise über 40%, auf. Aufgrund

der erfindungsgemäßen Ultrastruktur wird die einzelne knochenbildende Zelle (Osteoblast) bzw. der Zellverband (Osteoblastenlayer) zum Aufbau bestimmter Knochenbälkchen angeregt. Weiterhin wird aufgrund der Struktur des erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffs die einzelne Knochenzelle angeregt. Dadurch erfolgt ein sehr rascher Einwuchs des Knochens in den Ersatzwerkstoff.

Es hat sich gezeigt, daß fest verankerte Kugeln oder Kugelteilflächen in der Größe von 15 bis 50 µm, insbesondere von 20 µm, die optimal strukturierte Oberfläche (Ultrastruktur IV. Ordnung) darstellen, die ein Osteoblast als seine Basis erkennen kann; vgl. Fig. 1. Der Durchmesser d der Kugelteilchen beträgt vorzugsweise etwa 20 µm und ist in der Größenordnung eines Osteoblasten.

Die Poren der hochporösen Füllkörper können mit einem resorbierbaren und körperformtraglichen Stoff gefüllt sein. Dieser Stoff ist vorzugsweise das verwendete Bindemittel. Spezielle Beispiele für verwendbare Bindemittel sind Polypeptide, Polylactate, Polyglykolate oder Kokondensate davon, Gelatine, Kollagen und Calciumverbindungen. Die Füllkörper sind vorzugsweise härter als das Bindemittel.

Weiterhin wurde erfindungsgemäß gefunden, daß eine organische Matrix zu einer sehr viel schnelleren Ausbildung einer Osteoblastenschicht führt als eine Metall- oder Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß die Keramikoberfläche zwar besser kolonisiert wird als eine Metalloberfläche; die Oberfläche von gesintertem Apatit ist aber nochmals einer rascheren Zellkolonisation zugänglich als eine Keramikoberfläche. Es wurde auch gefunden, daß eine Kollagenmatrix noch rascher durch Zellen kolonisiert wird (besiedelt wird) als eine reine Keramik- oder eine reine Apatitoberfläche. Die besten Kolonisationsraten werden erzielt, wenn die organische Matrix (z.B. Kollagen) mit kleinen Kugeln aus hoch-

porosität bestückt ist. Diese Beschichtungsmasse stellt eine im Sinne dieser Erfindung bevorzugte Ausführungsform der Struktur IV. Ordnung (Ultrastruktur) dar.

Die erfindungsgemäße Beschichtungsmasse ist vollständig resorbierbar. Eine vollständig resorbierbare Matrix hat gegenüber einer nicht resorbierbaren Matrix ganz wesentliche Vorteile. Sie wird in den Zonen der Beanspruchung sehr schnell resorbiert und durch Knochen ersetzt. Durch eine dichte Kugelpackung III. Ordnung (vgl. Fig. 2) kann in Verbindung mit einem dünnen Kollagenüberzug, der über den Kugeln verbleibt, in sehr kurzer Zeit eine geschlossene Osteoblastenschicht (Osteoblastenlayer) erhalten werden. Diese Osteoblastenschicht ist in der Lage, einen lamellären, stark beanspruchbaren Knochen zu bilden. Durch die Dichte der Kugelpackung und ihre konkrete Größe wird somit erreicht, daß der Anordnung von knochenbildenden Zellen primär eine bestimmte Struktur vorgegeben wird, so daß eine Umordnung der Zellen und der sich bildenden Knochenbälkchen nicht erforderlich wird. Dadurch wird die Zeit der Resorption und Knochenneubildung (Remodelling) eingespart.

In einer Ausführungsform des Knochenersatzwerkstoffes hat ein Teil der Füllkörper der Beschichtungsmasse Faserform. Vorzugsweise bestehen die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern, die eine Dicke von 100 bis 300, insbesondere etwa 200 µm aufweisen. Die Fasern sind vorzugsweise mehr als 2 bis 15 mm lang, besonders bevorzugt mindestens 3 mm und höchstens 10 mm lang, mit einer optimalen Länge von etwa 4 bis 5 mm.

Beispiele für Stoffe, aus denen die faserförmigen Füllstoffe bestehen können, sind Kohlenstoff, Kollagen, Polypeptide, Polyacetate, Polyglykolate oder deren Kokondensate, Gelatine oder Catgut. Der Anteil der faserförmigen Füllkörper kann etwa 5 bis 15%, vorzugsweise etwa 10% betragen.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung sind die faserförmigen Füllkörper Bestandteil eines geschlossenen Netzes, das die Matrix armiert.

Ein Netzverband kann auch aus Kugelnetzen bestehen, in denen die Kugeln einen Durchmesser von 15 bis 50 µm, insbesondere etwa

20 µm aufweisen, wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen. Die Netze können als Strumpf, insbesondere als mehrschichtiger Strumpf angeordnet sein.

Die Herstellung des Knochenersatzwerkstoffes der Erfindung wird nachstehend am Beispiel von Kollagen als vollständig resorbierbares Bindemittel erläutert. Nach einem üblichen Verfahren wird aus tierischen Knochen eine Kollagenmasse hergestellt, die wie ein Leim mit kugelförmigem Apatit oder TCP versetzt werden kann (der Ausdruck "Apatit" bedeutet in der Erfindung vorzugsweise "Hydroxylapatit", "TCP" bedeutet "Tricalciumphosphat"). Durch Anwendung von Infrarot, Schüttelrührwerk und/oder anderen Rührwerken kann eine dichte Kugelpackung erzeugt werden. Mit dieser Beschichtungsmasse wird dann das Stützgerüst aus den Elementarkörpern imprägniert. Dabei wird ein Aufbau erhalten, in dem die erfindungsgemäßen Strukturen III. und IV. Ordnung kombiniert sind. Dieser Aufbau stellt einen bevorzugten Knochenersatzwerkstoff der Erfindung dar.

Ein Knochenersatzwerkstoff III. Ordnung, kombiniert mit der Ultrastruktur IV. Ordnung, kann jedoch auch auf folgende Weise erhalten werden: Aus der oben beschriebenen und mit Apatit bzw. TCP bestückten Kollagenmasse werden Kugeln der optimalen Größe zwischen 200 und 3000 µm hergestellt und auf einem resorbierbaren Faden zu Kugeln aufgereiht. Diese Kugeln werden in einer Rundstrickmaschine zu fortlaufenden Strümpfen verarbeitet, wobei ein Kugelnnetzwerk entsteht. Von diesem Kugelnnetzwerk können durch ineinanderstülpen verschiedene Formen von Implantaten, z.B. zur Behandlung von Knochendefekten, hergestellt werden.

Die mechanische Stabilität eines erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffes kann dadurch erheblich verbessert werden, daß Fäden oder Fasern verschiedener Länge oder Fadennetze bzw. Fadengewebe der Matrix einverleibt sind; vgl. Fig. 3. Derartige Knochenersatzwerkstoffe stellen ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen dar.

Besonders günstig ist die Ausführungsform, bei der ein gestrickter Strumpf in einzelnen oder mehreren Schichten als Füllkörper verwendet und mit dem Bindemittel imprägniert wird. Die auf diese Weise erreichten Beschichtungen der Verankerungsteile der Prothesen sind ebenfalls bevorzugt. Sie erreichen eine sehr ausgeprägte mechanische Widerstandsfähigkeit; vgl. Fig. 4.

Eine besonders günstige Wirkung für die Stimulation der Knochenbildung kann bei diesen Strümpfen auch dadurch erreicht werden, daß sie in Form von Kugeln aus ausgebildet sind; vgl. Fig. 5. Solche Kugeln können dadurch erhalten werden, daß man bei der Extrusion des Fadens kleine (15 bis 30 µm, vorzugsweise 20 µm) Kügelchen aus Apatit in den Faden einschließt. Derartige Ausführungsformen sind ebenfalls besonders bevorzugt. Anstelle der einschichtigen Kugelkette gemäß Fig. 5 können auch mehrschichtige, dreidimensionale Kugelnverbände verwendet werden. Figur 6 zeigt ein Beispiel eines Knochendübels 10 zur Verankerung von Knochenschrauben aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Knochendübel 10 weist fünf Ringe oder Wülste 12, ein etwa halbkugelförmiges vorderes Ende 14 und einen zylindrischen Endabschnitt 16 auf. Kugelförmige Elementarkörper 18 bilden einen Matrix-Kugelnverbund, der von einem Netz 19 armiert wird. Der Dübel 10 bewirkt nach dem Einbringen in den Knochen dessen Armierung und/oder Verstärkung. Er findet im umgebenden Knochen einen festen Halt und kann seinerseits eine eingedrehte Schraube langfristig zugfest aufnehmen. Die Verankerung im Knochen erfolgt durch Aufquellen des Dübels oder Spreizen durch Eindrehen der Schraube. Der Dübel kann zum leichteren Einbringen in den Knochen mehrere Längs- oder Querschlitz aufweisen oder aus einem doppelwandigen Strumpf-käfig in der Form des Dübels gemäß Fig. 6 bestehen, in dem die Kugelnverbände gefangen und durch Verdrehen des Strumpf-käfigs zu einem Stützgerüst miteinander verbunden sind.

Figur 7 zeigt einen Markhöhlenverschluss 20 aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff. Der Verschluss 20 weist eine Kappe 22 über dem Markhöhlenstumpf, einen konusförmigen Pfropfen 24 und eine konusförmige Hülse 26 auf, in die der Pfropfen 24 durch Drehen einer Schraube 28

hineingezogen wird. Dadurch wird die Hülse 26 nach außen aufgespreizt und kommt in festen Eingriff mit dem Innern der in Fig. 7 schematisch mit Bienenwabenstruktur dargestellten Knochenröhre. Zur Behandlung von Knochendefekten und zum Auffüllen von Lücken im Knochen sind Verschlüsse aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff in Form einfacher, im Knochen aufquellender Zylinder, in Form massiver Lamellenzylinder oder in Form von Schrauben geeignet, die nach deren Entfernung in den Kanal einer Knochenschraube eingebracht werden. Derartige Verschlüsse bewirken eine hermetische Abdichtung gegenüber dem Innendruck der Knochenkanäle und/oder der Markhöhle, verhindern eine Nachblutung und Hämatombildung und beschleunigen die Knochenheilung.

In Fig. 8a ist ein durch ineinanderstülpen eines Kugelkettennetzverbandes hergestellter "Schwamm" zum Füllen von Knochendefekten dargestellt. Solche Formen sind von den "Schwammchen" her bekannt. Durch Aufspreizen des Nabels dieser "Schwammchen" können sie sehr leicht in Knochendefekthöhlen verblockt werden. Das Aufspreizen kann mittels eines konusförmigen oder dübelartigen Pfropfens durchgeführt werden. Fig. 8b und 8c zeigen schematisch eine perspektivische Aufsicht bzw. einen Querschnitt jeweils einer Schicht des dreidimensionalen Kugelkettennetzwerks.

Der Knochenersatzwerkstoff kann beispielsweise auch auf einen Prothesenstift oder -schaft aufgebracht werden, wobei der Überzug während des Trocknens auf dem Verankerungsteil der Prothese auf-

schrumpft und zu einem geschlossenen Kontakt zwischen Stützgerüst, Matrixmantel, Füllkörpern und dem Basismaterial führt. Eine derart beschichtete Prothese kann nun ohne bindenden Knochenzement in den Knochen eingesetzt werden. Es bilden sich bei entsprechender Abstützung in kurzer Zeit geschlossene knochenbildende Lagen auf der Oberfläche aus, die die Prothesenkomponente stabil knöchern abstützen können. Dabei bilden sich ausgesprochene Stütztrabekel aus, neben denen der Matrixüberzug resorbiert wird, so daß in der Folge der Knochen tief in die Oberflächenstruktur des Basiskörpers (Stützgerüst) einwachsen kann.

Fig. 9a zeigt ein erfindungsgemäßes Verankerungsglied mit darauf aufgebrachtem erfindungsgemäßen Werkstoff, bestehend aus einem Kugelkettennetzverbund. Fig. 9b zeigt einen schematischen Querschnitt mit dem Basismaterial und zwei Schichten des dreidimensionalen Verbundes, Fig. 9c eine Aufsicht auf die oberste Schicht des Verbundes.

Die Struktur III. Ordnung kann dabei sowohl Teil des Prothesenscharftes sein oder Teil des Überzuges. Besteht der resorbierbare Überzug aus Formelementen III. und IV. Ordnung, so muß der metallene Prothesenscharft in der Weise strukturiert sein, daß er Tragrippen oder durchgehende Poren aufweist, um einen Knochen-einwuchs und eine knöcherne Unterfangung zu ermöglichen.

Durch die induzierte Wirkung der kleinen, beispielsweise von Kollagen bedeckten Kugeln aus Apatit kommt es zu einem sehr viel schnelleren Knochenanbau und -einbau des Implantates, als dies bei herkömmlichen Beschichtungen oder nicht beschichteten Implantaten der Fall ist.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung stellt der Knochenersatzwerkstoff der Erfindung selbst das vollständige Implantat oder auch Verankerungsteil einer Prothese dar. Dazu wird dem Werkstoff bei der Herstellung die entsprechende Form gegeben. Die Elementarkörper des Stützgerüsts können als dreidimensionales Netzwerk ausgebildet werden, das durch innere oder äußere Verstrebnungen fest verspannt ist. Die einfachste Form stellt eine Kugelsinterung des Implantates dar. Eine solche Kugelpackung kann auch durch äußere Umschnürung erreicht werden (Kugeltäfig). Schließlich gelingt es auch, Kugelketten zu verarbeiten und entweder durch ein inneres, druckaufnehmendes Skelett, wie eine Tragrippenkonstruktion, oder einen "Pneu" zu verspannen, oder durch einzelne Schweißpunkte mit einstellbarer Elastizität zu versteifen. Durch die Zahl und Dichte der Schweißpunkte, durch die einzelne Kugeln starr miteinander verbunden werden können, läßt sich die Steifigkeit und Elastizität auch bestimmter Teile des Knochenersatzwerkstoffes gezielt einstellen. Fig. 10 zeigt ein Verankerungsteil, bei dem das Netz sowohl als Armierung als auch - nach entsprechender Versteifung oder Verspannung - als Verankerungsteil selbst ausgebildet sein kann. Aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff können vorteilhaft auch Kunstknöchel hergestellt werden, z.B. für Schulungszwecke und Operationskurse.

Ein dreidimensionales Netzwerk kann auch so verdreht oder verflochten werden, daß Implantate mit unterschiedlichen Elastizitäten, beispielsweise auch in verschiedenen Abschnitten des Implantats, resultieren. Der Knochenersatzwerkstoff der vorliegenden Erfindung kann in Form eines Überzuges, eines Knochens, Zylinders, einer Spiralfeder, einer Kugel oder in Form eines Schwammes gebracht werden.

Die Induktion der Knochenbildung kann durch Hinzufügen chemischer Wirkstoffe in die Matrixsubstanz noch erhöht werden. Beispielsweise sind chemotaktisch wirksame Stoffe aus Knochengrundsubstanz und nekrotischen Knochen bekannt, die sogenannte "bone morphogenic" Proteine enthalten, welche eine besonders induzierende Wirkung auf die Knochenbildung ausüben. Die Zugabe solcher Zusätze ist bevorzugt.

Es hat sich gezeigt, daß die Induktion der Knochenbildung dann besonders günstig ist, wenn die als Füllpartikel eingesetzten hochporösen Kugelpartikel härter sind als die umgebende Matrix, so daß sie eine mechanisch stimulierende Wirkung auf die knochenbildende Zelle ausüben. Eine solche Ausführungsform ist ebenfalls bevorzugt.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoffs liegt darin, daß er eine beträchtliche Bindemittelmasse enthält. Es hat sich gezeigt, daß diese eine recht besitzliche Kapazität mit guten Freisetzungsraten im Hinblick auf Wirkstoffzusätze aufweist. Es ist bekannt, daß Implantate, die der Körperabwehr aufgrund der fehlenden Vaskularisation nicht zugänglich sind, dadurch gefährdet sind, daß sie sehr leicht von Bakterien besiedelt werden. Dies kann dadurch verhindert werden, daß man dem Knochenersatzwerkstoff ein Antibiotikum zusetzt. Solche Antibiotikabemengungen sind von den Knochenzementen her sehr gut erforscht. Die zementfreien Prothesen verfügbaren bislang nicht über diesen Schutz. Mit dem Knochenersatzwerkstoff aus resorbierbaren Stoffen ist es jedoch möglich, auch die zementfreien Prothesen und Implantate, gleich welcher Art, mit einem wirksamen Infektionsschutz prophylaktisch zu versorgen.

Die lokale Applikation anderer Medikamente, wie Hämostyptika, ist bei äußeren Behandlungen bekannt. Durch den Zusatz solcher Stoffe zum Knochenersatzwerkstoff der Erfindung können solche Wirkstoffe

auch dort wirksam werden, wo die Organe einer äußeren Behandlung nicht zugänglich sind. Hämostyptika als Bestandteile des Bindemittels sorgen für eine sofortige Blutstillung im knöchernen Läsion. Gefäßwirksame Substanzen, wie Noradrenalin oder eines seiner Abkömmlinge, führen über die Gefäßverengung ebenfalls zu einem blutstillenden Effekt. Dadurch wird die Durchtränkung der Grenzschicht mit Blut verhindert, wodurch die mechanische Festigkeit der Grenzzone länger erhalten bleibt. Ferner können, wie bereits erwähnt, knocheninduzierende, chemotaktisch wirksame Substanzen dem Bindemittel beigemengt werden. Diese führen zu einem schnelleren Beginn der Knochenneubildung. Mit Substanzen vom Typ des Calcitonin sind Hormonapplikationen lokal wirksam, die verhindern, daß der neugebildete Knochen wieder abgebaut wird.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Die Herstellung eines Knochenersatzwerkstoffes, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierte Zwischenräume umschließenden Elementarkörpern, mit und ohne Beschichtungsmasse, kann auf folgende Weise hergestellt werden: In einem Extruder wird die resorbierbare organische Matrixsubstanz Polypeptid, z.B. Polyglycolat oder Polylactat, unter Zugabe verschiedener Zusatzstoffe als Weichmacher bis zur Schmelze erhitzt. Anschließend werden die Füllpartikel in Form hochporöser Tricalciumphosphatkugeln hinzugefügt und die gesamte Masse unter Erwärmung kräftig gerührt. Die Tricalciumphosphatkugeln werden vorzugsweise aus einem hochporösen gesinterten Tricalciumphosphat, welches im wesentlichen betawhitlocked Struktur aufweist, durch Mahlen in einer Kugelmühle erhalten.

Auf diese Weise entsteht durch Rühren eine Schmelze mit homogener Verteilung des Füllers. Durch Anlegen eines Druckes wird das Material der Schmelze durch feine Düsen ausgedrückt und in Fällungsbädern als Fäden mit einer Dicke von z.B. etwa 200 µm aufgerollt. Die Kugel- oder kugelhähnlichen Strukturen auf den Fäden erhält man auf verschiedener Weise. Einmal können die Kugeln größeren Durchmessers von z.B. etwa

1000 bis 3000 µm rein mechanisch aufgefädelt werden, zum anderen können sie, vor allem, wenn es sich um Kugeln kleineren Durchmessers von z.B. etwa 500 µm handelt, vorzugsweise dadurch erhalten werden, daß man den Durchmesser der stufenlos regulierbaren Düsenöffnung pulsierend verändert.

Auf diese Weise können durch Ausfällen der Schmelze im Bad fortlaufende Kugelnketten mit einstellbarer Kugelgröße erreicht werden. An diesen Kugelnketten können die gegebenenfalls mit Matrixsubstanz umgebenen kleineren Füllerpartikel mit einem Durchmesser von z.B. etwa 15 - 30 µm außen anhaften.

Die auf diese Weise hergestellten Kugelnketten können dann in Endlos-Rundstrickmaschinen, beispielsweise Firma Müller in Weissenburg oder Firma Dubied in Hevenburg/Schweiz, zu endlosen Strümpfen verstrickt werden. Durch mehrfaches ineinanderstülpen des Strumpfes erhält man ein sehr dichtes, dreidimensionales Geflecht von Kugelnketten, welches ausschließlich z.B. die Form eines Reifens hat, der in idealer Weise durch einen zentralen Spreizer beispielsweise in der Knochenhöhle verblockt werden kann.

Beispiel 2

Geschichtete korpuskuläre Netzwerke können auch durch übereinanderstülpen von solchen Netzen erreicht werden, indem metallene Kugelnketten zu Netzwerken verstrickt oder verschweisst, in wenigen oder mehreren Schichten übereinander gestülpt und durch Schweissverfahren versteift werden, so dass sich steuerbar verschiedene Elastizitäten des Gesamtimplantates einstellen lassen. In sehr einfacher Weise kann man solche Netze über einen Kern stülpen, so dass sie in Form eines Strumpfes diesen Kern voll umfassen. Nach Drehen des Strumpfes um z.B. 180° kann eine zweite Schicht darübergestülpt werden und so kann dieses Verfahren wiederholt werden, so dass insgesamt eine übereinanderlagerung von mehreren Schichten dieses endlosen Kugelnkettenstrumpfes erreicht wird.

In einem zweiten Verfahren wird dann dieses so erhaltene Gerüstwerk aus korpuskulären geschichteten Netzen verschweisst und nach einem genau vorher berechneten Plan versteift. Eine zusätzliche Versteifung entsteht dann durch Ausglessen des Hohlraumes mit einer organischen Matrixsubstanz, mit oder ohne Füllerpartikel, welche die Struktur IV darstellen. Matrix und Füllerpartikel sind dadurch ausgezeichnet, dass sie resorbierbar sind und mit Werkstoffen beschickt werden können.

Beispiel 3

Einzelne oder geschichtete Netzwerke auf Prothesenvollschäften oder gänzlich aus geschichteten korpuskulären Netzen aufgebaute Verankerungsteile lassen sich auf verschiedene Weise herstellen. Verankerungsteile bis zu zwei Schichten korpuskulärer Netze können nach herkömmlichen Verfahren kostengünstig hergestellt werden. Die Herstellung dieser Struktur III beruht auf dem Verfahren eines Gusses in einer verlorenen Form. Diese Form wird wiederum mit Hilfe von geschichteten Wackskugelnetzen als ausschmelzbares Modell hergestellt. Diese Verfahren sind aus der Dentaltechnik her bekannt und liegen allen einfachen Oberflächenstrukturierungen von gegossenen Metallschäften zugrunde. Das auf diese Weise erhaltene Stützgerüst wird zur Ausfüllung der Hohlräume noch mit einer organischen Matrix beschichtet. Das Beschichtungsmaterial kann vorzugsweise mit Füllerpartikeln beschickt werden und weist alle Merkmale der oben beschriebenen Struktur IV auf. Das Beschichten kann beispielsweise durch Eintauchen der Struktur III in eine Schmelze der Struktur IV erfolgen.

Beispiel 4

Der aus dem dreidimensionalen Stützgerüst der Struktur III aus Elementarkörpern bestehende Knochenersatzwerkstoff ohne Beschichtungsmasse ist auch als Ausgangsmaterial für Kunstnochen verwendbar. Die Elementarkörper werden zunächst in eine Ausgußmasse, beispielsweise aus Kunststoff, eingegegossen und fest umschlossen. Danach werden die Elementarkörper aus der Ausgußmasse herausgelöst, so daß lediglich die dem Knochenaufbau ähnliche Struktur der Ausgußmasse verbleibt. In diesem Fall bestehen die Elementarkörper aus einem Material, das in einem Lösungsmittel chemisch lösbar ist, welches die Ausgußmasse nicht angreift, oder die Elementarkörper werden physikalisch, beispielsweise elektrolytisch, aus der Ausgußform entfernt.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Knochenersatzwerkstoff, bestehend aus einem dreidimensionalen Stützgerüst aus miteinander in Verbindung stehenden und definierten Zwischenräumen umschließenden Elementarkörpern und einer Beschichtungsmasse, die ihrerseits aus resorbierbaren Füllkörpern auf der Basis fester Calciumverbindungen und einem resorbierbaren Bindemittel (Matrix) besteht.
2. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Stützgerüst aus mit Elementarkörpern bestückten Fäden aus resorbierbaren organischen Polymeren mit einer Dicke von 50 - 300 µm und/oder aus nicht resorbierbaren Fäden oder Drähten mit einer Dicke von 100 - 750 µm und/oder aus einer dichtesten dreidimensionalen Packung von Elementarkörpern definierter Größe aufgebaut ist.
3. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper aus einer resorbierbaren Substanz, wie Tricalciumphosphat, Apatit, Kollagen, einem Polypaplid oder einem Gemisch zweier oder mehrerer dieser Werkstoffe und/oder aus Metall, z.B. Titan, Tantal, Cobalt, Chrom, Molybdän oder einer Legierung eines dieser Metalle und/oder aus Edelstahl bestehen.
4. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper Kugeln oder kugelhähnliche Formkörper sind.
5. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Kugeln zwischen 200 µm und 3000 µm liegt.

6. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln unterschiedliche Durchmesser aufweisen.
7. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß er Kugeln mit einem Durchmesser von 200 bis 1000 µm, im Mittel 500 µm, und solche mit einem Durchmesser von 800 bis 3000 µm, im Mittel 1000 µm, enthält.
8. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Elementarkörper zum Teil oder alle klarr miteinander in einer dreidimensionalen Verbindung stehen.
9. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen oder geschichteten Elementarkörper ein dreidimensionales Gerüst oder Netzwerk darstellen, das durch innere oder äußere Verstrebungen fest verspannt ist.
10. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk in sich verdreht oder verflochten oder versteift ist.
11. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das dreidimensionale Netzwerk nach dem Pneum-Prinzip durch innendruck im Sinne einer zugfesten Hülle oder durch Streben im Sinne eines Skelettes von innen verspannbar ist.
12. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächen der Elementarkörper mikrostrukturiert sind.
13. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrostrukturierung in Form von Kugeln oder Kugelabschnitten mit Durchmessern von 15 - 30 µm ausgebildet ist.

14. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse die Zwischenräume zwischen den Elementarkörpern des Stützgerüsts ausfüllt und/oder deren Oberfläche bedeckt.
15. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse hochporöse Kugelpartikel mit einem Durchmesser von 10 bis 200 µm, vorzugsweise zwischen 15 und 30 µm, und einem Porenvolumen von 25 - 65% sind.
16. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß als Füllkörper hochporöse Tricalciumphosphat- oder Hydroxylapatitpartikel oder Partikel einer verwandten Calciumverbindung eingesetzt werden, deren Poren mit einem resorbierbaren und körperverträglichen Stoff gefüllt sind.
17. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der resorbierbare und körperverträgliche Stoff das Bindemittel (Matrix) der Beschichtungsmasse ist.
18. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß als resorbierbarer körperverträglicher Stoff bzw. als Bindemittel ein Polypeptid, ein Polylactat, Polyglykolat oder deren Kokondensate, Gelatine, Kollagen oder eine Calciumverbindung eingesetzt wird.
19. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper härter als das Bindemittel sind.
20. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper einen Durchmesser von etwa 20 µm aufweisen.
21. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper der Beschichtungsmasse zum Teil Faserform haben.

22. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus verschiedenen langen Fasern zwischen 2 und 15 mm bestehen.
23. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Fasern eine Dicke von 100 - 300 µm, vorzugsweise 200 µm aufweisen.
24. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die faserförmigen Füllkörper aus Kohlenstoff, Kollagen, Peptiden, Polylactat, Polypeptiden, Polyglykolat oder deren Kokondensaten, Gelatine oder Catgut bestehen.
25. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllkörper ein geschlossenes Netz bilden.
26. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 25, gekennzeichnet durch ein Netz aus Ketten von Kugeln mit einem Durchmesser von 15 bis 50 µm, wobei die Kugeln so dicht gelagert sind, daß sie in einem dreidimensionalen Verbund aneinanderstoßen.
27. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Kugeln einen Durchmesser von etwa 20 µm aufweisen.
28. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 25 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Netz mehrschichtig ist.
29. Knochenersatzwerkstoff nach den Ansprüchen 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix Zusätze aus der Gruppe Hämostyptika, knochenbildende Substanzen, Antibiotika, gefäßwirksame Substanzen und knochenwirksame Hormone enthält.
30. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als Antibiotikum ein zur Behandlung von Knocheninfektionen wirksames Antibiotikum, z.B. Gentamycin, enthält.

31. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als gefäßwirksame Substanz Noradrenalin und/oder eines seiner Abkömmlinge enthält.

32. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß er als knochenwirksames Hormon Calcitonin enthält.

33. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß er in Form eines Köchers, Zylinders, einer Spiralfeder, einer Kugel oder eines Schwammes ausgebildet ist.

34. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 33 als Vollprothese, als Verankerungsteil einer Gelenkprothese oder als Überzug auf einem Knochen- oder Gelenkimplantat zur Behandlung von Knochendefekten oder zum Gelenkersatz oder als Knochenüberbel zur Verankerung von Knochenschrauben oder als Markhöhlenverschluss zum Abschluß der Markhöhle bei Amputationen.

35. Verwendung des Knochenersatzwerkstoffes nach Anspruch 1 bis 32 als Kunstknochen, wobei anstelle der Beschichtungsmasse eine Ausgußmasse verwendet wird, die die Elementarkörper umschließt, und die Elementarkörper aus einem Material bestehen, das in einem die Ausgußmasse nicht angreifenden Mittel lösbar ist oder das physikalisch aus der Ausgußmasse entfernbar ist.

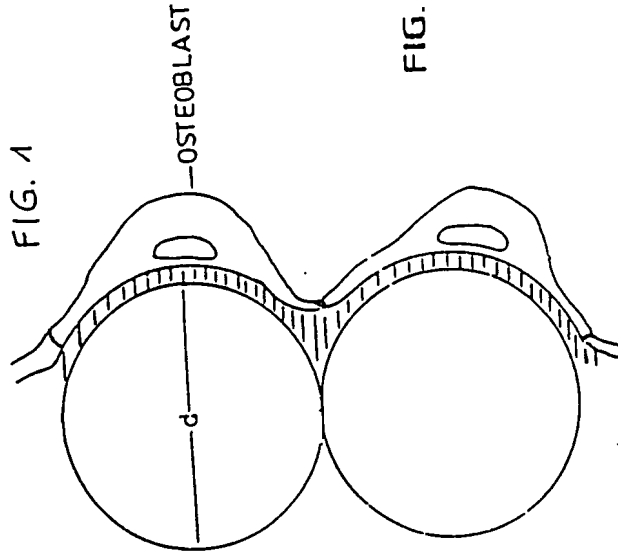


FIG. 1

FIG. 3

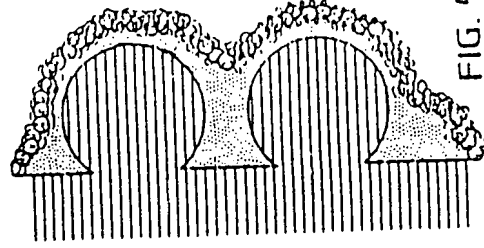
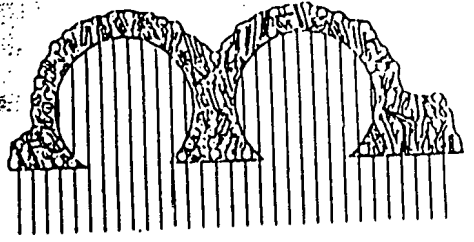


FIG. 4

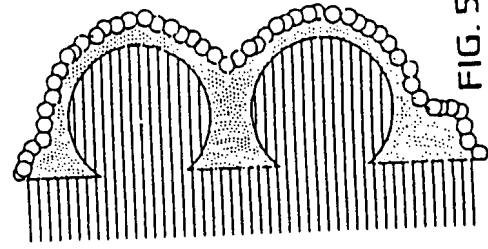


FIG. 5

7

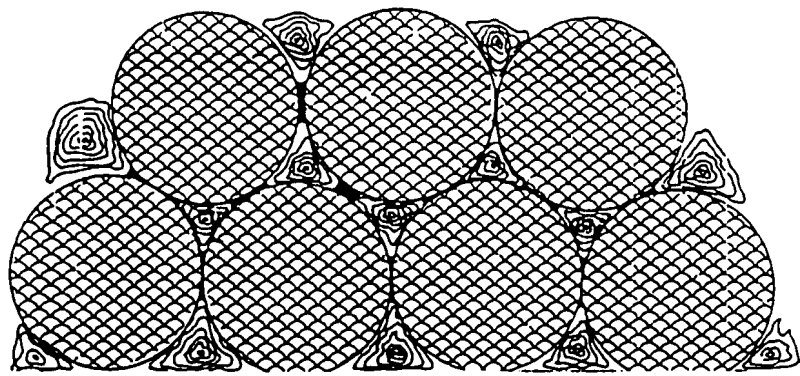


FIG. 2

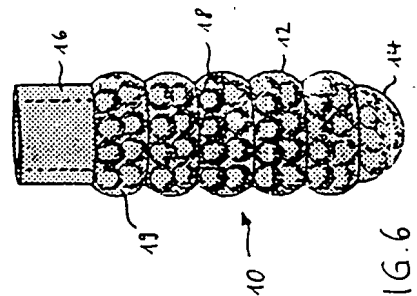


FIG. 6

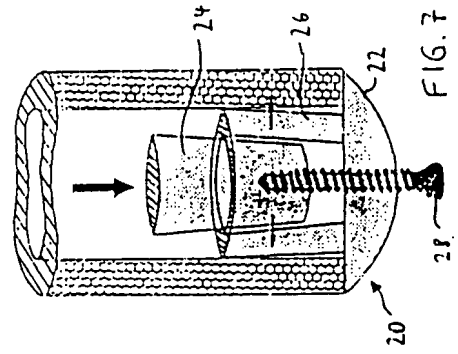


FIG. 7

1

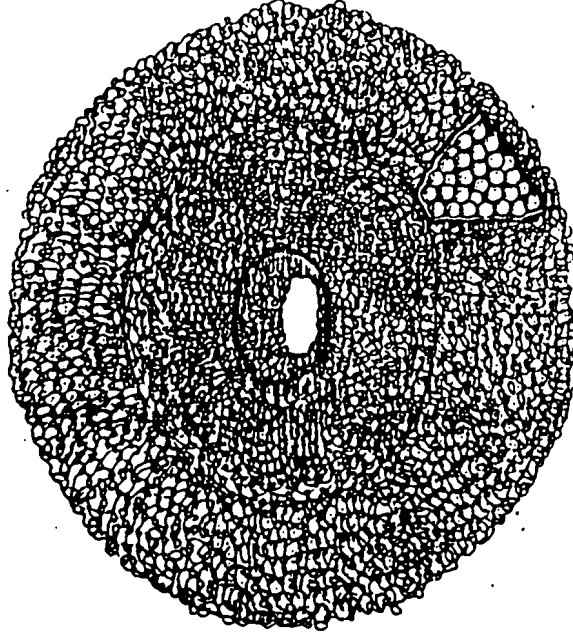


FIG. 8a

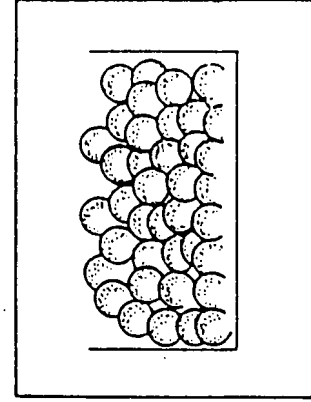


FIG. 8b

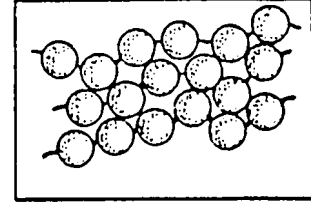


FIG. 8c

1.

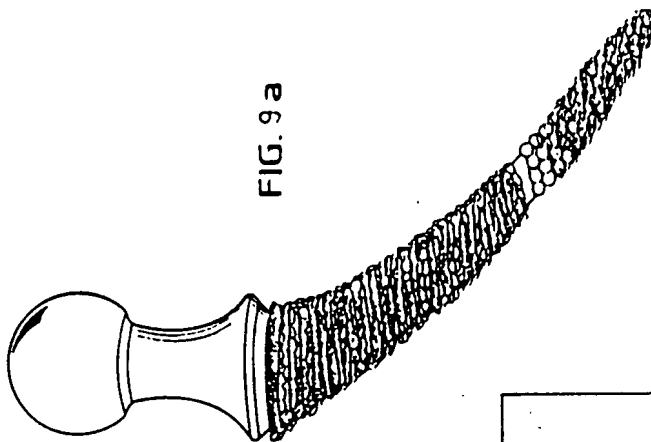


FIG. 9a

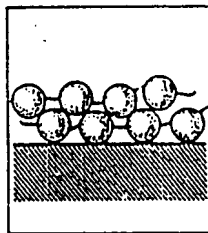


FIG. 9b

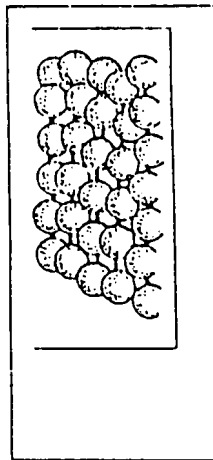


FIG. 9c

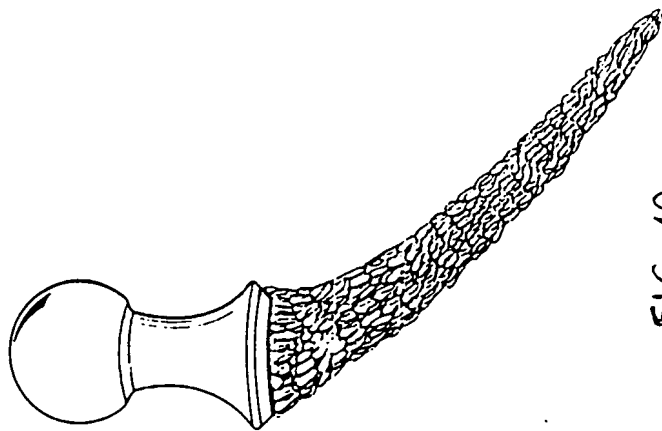


FIG. 10

PCT/EP 85/007111

International Application No.
PCT/EP 85/00711

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If general classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. C⁴: A 61 F 3/30: A 61 L 27/00

U. S. POLICE ARCHIVE

Classification System	Minimum Documentation Searched *	Classification Symbol
Int. Cl. ⁴	A 61 F: A 61 L	

* Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

IN DOCUMENTS CONTRIBUTED TO BE RELEVANT,

Category *	Claim of Invention, * with indication, where appropriate, of the relevant passages of	Referred to Claim No. 12
Y	US. A. 3855638 (PILLIAR) 24 December 1974, see column 3, lines 63-67; column 4, lines 24-44; figures, cited in the application	1, 3-8, 14, 17-19, 33-35
Y	DE. B. 2205808 (FREY) 16 August 1973, see column 2, lines 40-58; figures	1, 2, 13
Y	DE. A. 250-8884 (HILDEBRANDT et al.) 29 July 1976, see claims 2 and 4	21, 24, 29, 30
Y	EP. A. 0016906 (DRAENERT) 15 October 1980, see claims 1-4	15, 16
Y	EP. A. 0018496 (DRAENERT) 12 November 1980, see abstract	2
Y	DE. A. 2742128 (LERAY et al.) 23 March 1978, see claim 12	20
Y	DE. A. 26-0890 (REINER) 17 November 1977, see claim 1; column 2, lines 21-25	1, 8, 12, 21, 24, 29, 30, 33-35
A	CH. A. 611794 (KALNBERG) 29 June 1979, see page 5, right column, lines 44-48; figures	9, 10, 15, 28, 29, 30
A	EP. A. 0011809 (REINER et al.) 11 June 1980, see claims 1 and 2	25, 26
A	DE. A. 2842037 (GÄNSCHEIMER) 17 April 1980, see claims 1 and 4	21, 29

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search 25 March 1986 (25.03.86)	Date of Mailing of the International Search Report 16 April 1986 (16.04.86)
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer

1981 CONGRESSIONAL RECORD

International Application No. **PCT/EP 85/00711**

ALL DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND PAGE)

[illegible]

Category *	Content of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Referred to Chain No.
A	CH. A. 643732 (SCHEICHER) 29 June 1984 see claims 1 and 3 --	1, 3, 14, 29, 30
A	DE. A. 2022-498 (CRUZ) 17 December 1970 see page 26, lines 19-21 --	31
A	WO. A. 83/03967 (HÄRLE) 24 November 1983, see figures --	26
A	Chemical Abstracts Vol. 95, No. 14, 05 October 1981, Columbus, Ohio (US) see page 372, abstract 121173d, & SU. A. 833238 (VARAVA et al.) 30 October 1981	32

Form PCT 12A.210 (6/89) (Revised January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 09/04/86

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854	11/02/72
		DE-A- 2127843	16/12/71
		GB-A- 1316809	16/05/73
		CH-A- 540044	28/09/73
		CA-A- 962806	18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255	06/08/73
		FR-A,B 2169945	14/09/73
		CH-A- 547631	11/04/74
		BE-A- 794808	31/07/73
		US-A- 3848273	19/11/74
		GB-A- 1416267	03/12/75
		CA-A- 994956	17/08/76
		AT-D- 1054172	15/10/77
		AT-B- 343792	12/06/78
		SE-B- 399177	06/02/78
DE-A- 2502984	29/07/76	None	
EP-A- 0016906	15/10/80	DE-A- 2905878	28/08/80
		US-A- 4373217	15/02/83
		CA-A- 1162851	28/02/84
		AT-B- E9866	15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446	06/11/83
		US-A- 4365357	28/12/82
		CA-A- 1165055	10/04/81
		US-A- 4457028	03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710315	22/03/78
		BE-A- 858815	16/03/78
		FR-A,B 2364544	14/04/78
		GB-A- 1593298	15/07/81
		CH-A- 624572	14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704659	15/11/77
		FR-A,B 2350826	09/12/77
		AT-B- 352967	10/10/79
		GB-A- 1562758	19/03/80
		US-A- 4192021	11/03/80

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

CH-A-	611794	29/06/79	CH-A-	632159	30/09/82
			None		
EP-A-	0011809	11/06/80	DE-A,C	2850586	29/05/80
DE-A-	2917037	17/04/80	None		
CH-A-	643732	29/06/84	None		
DE-A-	2022498	17/12/70	FR-A-	204100	12/03/71
			GB-A-	1271763	26/04/72
WO-A-	8303967	24/11/83	DE-A-	3217109	10/11/83
			EP-A,B	0108073	16/05/84

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Abrechnungen PCT/EP 85/00711

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungen, die nach der internationalen Klassifikation und der IPC)
 Int. Cl. A 61 F 2/30; A 61 L 27/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Klassifikationsarten: **Recherchierte Sachgebiete**
 Klassifikationsarten: **Klassifikationsarten**

Int. Cl. A 61 F; A 61 L

Recherchierte nicht zum Mindestumfang gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN¹⁰

Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ sowie erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Ber. Anspruch Nr. 13
Y	US, A, 385538 (PILLIAR) 24. Dezember 1974, siehe Spalte 3, Zeilen 63-67; Spalte 4, Zeilen 24-44; Figuren (In der Anmeldung erwähnt)	1, 3-8, 14, 17-19, 33-35
Y	DE, B, 2205808 (FREY) 16. August 1973, siehe Spalte 2, Zeilen 40-58; Figuren	12, 13
Y	DE, A, 2502884 (HILDEBRANDT et al.) 29. Juli 1976, siehe Ansprüche 2 und 4	21, 24, 29, 30
Y	EP, A, 0016906 (DRAENERT) 15. Oktober 1980, siehe Patentansprüche 1-4	15, 16
Y	EP, A, 0018496 (DRAENERT) 12. November 1980, siehe Zusammenfassung	2
Y	DE, A, 2742128 (LERSY et al.) 23. März 1978, siehe Patentanspruch 12	20

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "G" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zu begründen, wenn sie vor dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum durch einen schriftlichen Prioritätsanspruch veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugunsten des Erfinders oder der für zugunstenstehenden Rechte eingetragenen ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähige Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Z" Veröffentlichung, die die Erfindung in einer anderen Sprache als derjenigen, in der sie veröffentlicht wurde, wiedergibt und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "E" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHREIBUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche: 25. März 1986

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts: 16. APR. 1986

Internationale Recherchenberichte: **Europäisches Patentamt**

Unterschrift des bevollmächtigten Agenten: **IN VAN MCL**

Internationale Abrechnungen

PCT/EP 85/00711 -2-

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 1)

Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Ber. Anspruch Nr.
Y	DE, A, 2620890 (REINER) 17. November 1977, siehe Patentanspruch 1; Spalte 2, Zeilen 21-25	1-8, 12-21, 24, 29, 30, 33-35
A	CH, A, 611794 (KALBERZ) 29. Juni 1979, siehe Seite 5, rechte Spalte, Zeilen 44-48; Figuren	9, 10, 25, 28, 29
A	EP, A, 0011809 (REINER et al.) 11. Juni 1980, siehe Ansprüche 1 und 2	25, 26
A	DE, A, 2917037 (GANSHEIMER) 17. April 1980, siehe Ansprüche 1 und 4	21, 29
A	CH, A, 643732 (SCHEICHER) 29. Juni 1984, siehe Ansprüche 1 und 3	1, 3, 14, 29, 30
A	DE, A, 2022498 (CRUZ) 17. Dezember 1970, siehe Seite 26, Zeilen 19-21	31
A	WO, A, 83/03967 (HARLE) 24. November 1983, siehe Figuren	26
A	Chemical Abstracts, Band 95, Nr. 14, 5. Oktober 1981, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 372, Zusammenfassung 12:1732, 4 SU, A, 833238 (VARAVA et al.) 30. Oktober 1981	32

ANFANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 09/04/86

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 3855638	24/12/74	FR-A- 2095854	11/02/72
		DE-A- 2127843	16/12/71
		GB-A- 1316809	16/05/73
		CH-A- 540044	28/09/73
		CA-A- 962806	18/02/75
DE-B- 2205808	16/08/73	NL-A- 7202255	06/08/73
		FR-A, B 2169945	14/09/73
		CH-A- 547631	11/04/74
		BE-A- 794808	31/07/73
		US-A- 3848273	19/11/74
		GB-A- 1416267	03/12/75
		CA-A- 994956	17/08/76
		AT-D- 1054172	15/10/77
		AT-B- 343792	12/05/79
		SE-B- 399177	06/02/78
DE-A- 2502884	29/07/76	Keine	
EP-A- 0016306	15/10/80	DE-A- 2905878	28/08/80
		US-A- 4373217	15/02/83
		CA-A- 1162851	28/02/84
		AT-B- E9866	15/11/84
EP-A- 0018496	12/11/80	DE-A- 2917446	06/11/80
		US-A- 4365357	28/12/82
		CA-A- 1165055	10/04/94
		US-A- 4457028	03/07/84
DE-A- 2742128	23/03/78	NL-A- 7710315	22/03/78
		BE-A- 858815	16/03/78
		FR-A, B 2364644	14/04/78
		GB-A- 1593288	15/07/81
		CH-A- 624572	14/08/81
DE-A- 2620890	17/11/77	NL-A- 7704659	15/11/77
		FR-A, B 2350826	09/12/77
		AT-B- 352867	10/10/79
		GB-A- 1562758	19/03/80
		US-A- 4192021	11/03/80

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00711 (SA 11760)

CH-A- 611794	29/06/79	CH-A- 632158	30/09/82
EP-A- 0011809	11/06/80	DE-A, C 2850586	29/05/80
DE-A- 2917037	17/04/80	Keine	
CH-A- 643732	29/06/84	Keine	
DE-A- 2022498	17/12/70	FR-A- 2047600	12/03/71
		GB-A- 1271763	26/04/72
WO-A- 8303957	24/11/83	DE-A- 3217109	10/11/83
		EP-A, B 0108073	16/05/84

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82